

Оцінювання ефективності фітотерапії в лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки у молодих жінок

В. О. Бенюк¹, В. М. Гончаренко², Т. В. Ковалюк¹, С. В. Бенюк¹, Н. Г. Корнієць³, Н. С. Назарова¹, В. Ф. Олешко¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

³ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Передракові захворювання шийки матки продовжують залишатись актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення і займають одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності. Типовим представником передракових захворювань шийки матки є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, яка тісно пов'язана з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Особливої уваги потребують жінки віком до 25 років, які мають фактори ризику, що можуть стати перешкодою для самостійної елімінації вірусу, а також для зниження вірусного навантаження.

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії в комплексному лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки у жінок молодого віку.

Матеріали та методи. Обстежено 236 жінок віком 18–25 років. Усім жінкам проводили визначення піхвового біоценозу, а також co-testing (відповідно до отриманих результатів, у 9 (3,8%) жінок встановлено відсутність ВПЛ-носіїства, що стало підставою для виключення їх із дослідження). Залежно від результатів тесту жінок розподілено на групи I, II та III. До групи I увійшли 83 жінки з ВПЛ-носіїством і негативним результатом цитологічного висновку щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності. До групи II – 77 жінок із ВПЛ-носіїством та цитологічним висновком наявності атипичних клітин плоского епітелію невизначеного значення. До групи III увійшли 67 пацієнток із ВПЛ-носіїством і цитологічним висновком наявності внутрішньоепітеліального ураження плоского епітелію низького ступеня. Надалі, залежно від отриманої терапії, жінок груп I, II та III додатково поділено на дві підгрупи. До підгруп IA, IIA та IIIA увійшли жінки, які отримували місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника в комбінації з фітопрепаратом на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного та олійного екстракту коренів ехінацеї по 1 разу на добу у формі пероральних капсул упродовж 1 року. Жінкам підгруп IB, IIB та IIIB проводили винятково місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника. Контроль результатів лікування здійснювали через 6 міс. шляхом повторного кількісного дослідження на ВПЛ та рідинної цитології. Контроль біоценозу піхви виконували через 4 міс. після початку лікування.

Результати. За результатами кількісного ВПЛ-тестування, у жінок групи I визначалося низьке вірусне навантаження – 67 (80,7%; $p < 0,05$), помірне – у 16 (19,3%) випадках, за відсутності випадків високого. У жінок груп II та III визначалося помірне у 50 (64,9%) і 48 (62,3%) випадках, $p > 0,05$. Кількість випадків високого вірусного навантаження виявилася недостовірно більшою серед жінок групи III – 22 (28,6%), у групі II – 13 жінок (16,9%), $p > 0,05$. Під час оцінювання піхвового біоценозу через 4 міс. у жінок підгрупи IIIA встановлено достовірні покращення результатів повторного бактеріологічного дослідження порівняно з жінками підгрупи IIIB та початковими результатами. Слід відзначити, що в підгрупі IIIA за результатами визначення *Enterococcus faecalis* – у 4 (12,1%) (підгрупа IIA – у 2 (5,6%)) та *Candida albicans* – у 6 (18,2%) (підгрупа IIA – у 4 (11,1%)) пацієнток відзначено недостовірно більшу кількість результатів, що містили діагностично значущі титри збудників.

Висновки. Включення фітопрепарату на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного та олійного екстракту коренів ехінацеї до комплексного лікування жінок молодого віку з папіломо-асоційованим ураженням шийки матки сприяє зменшенню вірусного навантаження, переходу до меншого вірусного навантаження, що відображається в достовірно кращих результатах цитологічного дослідження у жінок підгруп A. Одночасне призначення фітопрепарату з місцевою протизапальною терапією, спрямованою на корекцію піхвового біоценозу, є ефективним у контексті зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори в діагностично значущій концентрації.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рідинна цитологія, co-testing, біоценоз піхви, фітопрепарат, лікування.

Evaluation of the phytotherapy effectiveness in the papilloma-associated cervical lesions treatment in young women

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, N. G. Korniiets, N. S. Nazarova, V. F. Oleshko

Precancerous diseases of the cervix continue to remain an urgent medical and social problem of today and occupy one of the leading places in the structure of gynecological morbidity. A typical representative of precancerous diseases of the cervix is cervical intraepithelial neoplasia, which is closely associated with the human papillomavirus (HPV). Women under the age of 25 who have risk factors that may become an obstacle to self-elimination of the virus, as well as to reducing the viral load, deserve special attention.

The objective: to evaluate the effectiveness of phytotherapy in the complex treatment of papilloma-associated cervical lesions in young women.

Materials and methods. 236 women aged 18–25 years were examined. All women underwent vaginal biocenosis, as well as co-testing (according to the results obtained, 9 women (3.8%) were found to be HPV-negative, which served as the basis for their exclusion from the study), depending on the results of which, women were divided into groups I, II and III. Group I included 83 women with HPV and cytological result Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy. Group II included 77 women with HPV and cytological conclusion Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Group III included 67 with HPV and cytological conclusion Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion. Subsequently, depending on the therapy received, women in groups I, II and III were additionally divided into two subgroups. Subgroups IA, IIA and IIIA included women who received local anti-inflammatory therapy depending on the identified pathogen in combination with a phytotherapy based on an oil solution of a mixture of herbs of sodden pike, ground wormwood and oil extract of echinacea roots once a day in the form of oral capsules for 1 year. Women in subgroups IB, IIB and IIIB were offered only local anti-inflammatory therapy depending on the identified pathogen. Treatment results were monitored after 6 months by repeated quantitative HPV testing and liquid cytology. Vaginal biocenosis was monitored 4 months after the start of treatment.

Results. According to the results of quantitative HPV testing, women in group I had a low viral load – 67 (80.7%); $p < 0.05$, moderate load – 16 (19.3%) cases, and the absence of cases of high viral load. 50 (64.9%) and 48 (62.3%), $p > 0.05$, women in groups II and III had a moderate viral load. The number of cases of high viral load was found to be significantly higher among women in group III – 22 (28.6%), group II – 13 (16.9%), $p > 0.05$. When assessing the vaginal biocenosis after 4 months, women in subgroup IIIA had significant improvements in the results of repeated bacteriological examination compared to women in subgroup IIIB and the results of the initial examination. It should be noted that in subgroup IIIA, according to the results of the determination of *Enterococcus faecalis* – 4 (12.1%) (subgroup IIA – 2 (5.6%)) and *Candida albicans* – 6 (18.2%) (subgroup IIA – 4 (11.1%)) showed a non-significant higher number of results containing diagnostically significant titers of pathogens.

Conclusions. The inclusion of a phytotherapy based on an oil solution of a mixture of herbs of sodden pike, ground wormwood and oil extract of echinacea roots in the complex treatment of young women with papilloma-associated cervical lesions contributes to a decrease in viral load, the transition to a lower viral load which is reflected in significantly better results of cytological examination in women of subgroups A. The combined use of a phytotherapy with local anti-inflammatory therapy aimed at correcting the vaginal biocenosis is effective in the context of reducing the amount of opportunistic microflora in a diagnostically significant concentration.

Keywords: human papillomavirus, liquid cytology, co-testing, vaginal biocenosis, phytotherapy, treatment.

Передракові захворювання шийки матки продовжують залишатись актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення і займають одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності. Частота їх поширення становить 15–20% серед жінок репродуктивного віку та 7–10% серед жінок у менопаузі [1, 2]. Тривала персистенція передракових захворювань шийки матки стає підґрунтям для розвитку онкологічних процесів, що сприяють зростанню показників захворюваності та смертності працездатних жінок репродуктивного віку в усьому світі [1–3].

Типовим представником передракових захворювань шийки матки є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), яка визначається як наявність змін епітелію шийки матки, що стосуються порушення стратифікації середнього і базального шарів, без змін у поверхневому шарі й стромі. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, виділяють:

- легку CIN – незначні порушення диференціювання епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару, що включає ураження з койлоцитарними змінами та базальною атипією та обмежується нижньою третьою товщини епітелію [4];
- помірну CIN – характеризується більш вираженими змінами, а також ураженням із базальною атипією, що охоплює нижню і середню третину товщини епітелію [4];
- тяжку CIN – передбачає наявність ураження з базальною атипією на всю товщину епітелію з морфологічно значними змінами клітин у вигляді порушень взаємовідношень клітинного розташування, гігантських гіперхромних ядер, появою патологічних мітозів [4].

На сьогодні достеменно відсутні відомості про кількість встановлених випадків CIN у світі, проте відомо, що інцидентність високостадійної CIN (CIN 2/3) становить 31–186 випадків на рік на 100 тис. жінок [5]. Поширеність CIN може різнитися залежно від країни, охоплення скринінгом, методики його проведення, а також від віку жінок. Так, у країнах Європи випадки помірної та тяжкої CIN встановлюються з частотою до 2,2% серед жінок, які проходять скринінги, з найбільшою поширеністю тяжкої CIN серед пацієнток до 40 років [6].

Варто зазначити, що в жінок віком до 25 років у більшості випадків під час скринінгу діагностують легку CIN, яка має переважно доброякісний перебіг, а також високу ймовірність спонтанної регресії [7]. За даними сучасних авторів, до 60,0% випадків легкої CIN регресують протягом 12–24 міс., решта – протягом 2–3 років. Тривала персистенція легкої CIN зустрічається у 10,0–20,0%, а вірогідність прогресії до помірної й тяжкої CIN у пацієнток цієї вікової групи є вкрай незначною і сягає менше ніж 5,0% [8–10].

На сьогодні не викликає сумніву проміжне місце CIN між нормальним епітелієм шийки матки та раком *in situ*, що передувє маніфестації інвазивного раку шийки матки [11].

За даними Національного інституту здоров'я США, одними з провідних факторів, що обумовлюють виникнення та прогресію CIN, є інфекційні й вірусні навантаження, які тісно пов'язані з вірусом папілом людини (ВПЛ), особливо з його високоонкогенними штамми. У репродуктивному віці ризик інфікування ВПЛ сягає 80,0%, і більше ніж половина жінок отримує первинне інфікування вже через 2–3 роки після початку статевого життя. Ступінь і швидкість патологічної трансформації клітин шийки матки залежить від чисельної

кількості факторів, провідними з яких є онкогенність генотипу ВПЛ, імунологічного статусу жінки та її генетичної схильності. Саме персистенція високоонкогенних штамів ВПЛ у 99,0% стає причиною розвитку раку шийки матки, найбільша частота виявлення якого відзначається в 45–49 років [12–15].

До основних факторів ризику розвитку CIN відносять: ранній сексуальний дебют; проміскупітет; наявність статевих партнерів високого ризику (кілька сексуальних партнерів; чоловіки із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, та/або ВПЛ в анамнезі); імуносупресія; захворювання, що передаються статевим шляхом; наявність в анамнезі CIN, раку вульви, піхви. Ці фактори ризику належать до групи ВПЛ-асоційованих. До не пов'язаних із ВПЛ факторів ризику включено низький соціально-економічний статус, застосування комбінованих оральних контрацептивів, тютюнокуріння, спадковість, порушення менструального циклу [16–21].

Беззаперечним є вплив вагітності на перебіг ВПЛ-інфекції та стан ураженої вірусом шийки матки, оскільки вагітність супроводжується не тільки гормональною перебудовою, а й фізіологічною імуносупресією. Зниження імунної резистентності організму створює сприятливі умови для активації латентного ВПЛ та призводить до більш виражених клінічних проявів передракових станів шийки матки, у той час як фізіологічний набряк, гіперемія та гіперплазія залоз шийки матки значною мірою ускладнюють діагностику і можуть маскувати або імітувати інтраепітеліальні неоплазії [22, 23].

Попри наявність чисельних скринінгових програм, спрямованих на своєчасну діагностику й профілактику передракових захворювань шийки матки, у тому числі й спричинених ВПЛ, частота виявлення ВПЛ-асоційованих дисплазій не має тенденції до зниження. Такі обставини стають важливою медичною та соціальною проблемою в усіх економічно розвинених країнах і зумовлюють пошук нових та удосконалення існуючих підходів до діагностики й профілактики цих захворювань [24–27].

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії в комплексному лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки в жінок молодого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 236 жінок віком 18–25 років, які звернулись у 2023–2025 рр. для проходження профілактичного огляду до жіночих консультацій Чернівців, Харкова, Житомира, Дніпра, Рівного, Полтави та Києва.

Критерії включення в дослідження: згода на участь у дослідженні, вік 18–25 років, наявність факторів ризику (сексуальний дебют до 18 років, два та більше статевих партнерів, запальні захворювання органів малого таза в анамнезі), відсутність репродуктивних планів, вагітностей в анамнезі, а також історії вакцинації проти ВПЛ.

Критерії виключення з дослідження: небажання брати участь у дослідженні, встановлення тяжкої CIN під час дослідження, наявність вагітностей в анамнезі.

Враховуючи наявність факторів ризику, відповідно до критеріїв включення, на першому етапі дослідження всім жінкам проводили визначення піхвового біоценозу шляхом мікроскопічного та бактеріологічного досліджень піхвових виділень, а також co-testing, який передбачав

проведення рідинної цитології з одночасною якісною детекцією ВПЛ 16 і 18 типів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У жінок із позитивним результатом якісної ПЛР-детекції ВПЛ додатково кількісно визначали вірусне навантаження методом ПЛР. Інтерпретацію результатів рідинної цитології здійснювали відповідно до класифікації Bethesda. Залежно від результатів co-testing і типу цитологічної відповіді, жінок розподілено на групи I, II та III. До групи I увійшли 83 жінки з ВПЛ-носіємством і негативним результатом цитологічного висновку щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM). До групи II – 77 жінок із ВПЛ-носіємством та цитологічним висновком наявності атипичних клітин плоского епітелію невизначеного значення (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASC-US). До групи III – 67 жінок із ВПЛ-носіємством і цитологічним висновком наявності внутрішньоепітеліального ураження плоского епітелію низького ступеня (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL).

Надалі, залежно від отриманої терапії, жінок груп I, II та III додатково поділено на дві підгрупи. До підгруп IA (35 жінок), IIA (36 жінок) та IIIA (33 жінки) увійшли пацієнтки, які отримували місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника в комбінації з препаратом, до складу якого входить олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійний екстракт коренів ехінацеї – 50 мг. Фітопрепарат призначали по 1 разу на добу у формі пероральних капсул упродовж 1 року.

Пацієнткам підгруп IB (48 жінок), IIB (41 жінка) та IIIB (34 жінки) пропонували винятково місцеву протизапальну терапію залежно від виявленого збудника.

Призначення місцевої протизапальної терапії обумовлювалося виявленням збудником. У разі встановлення бактеріального вагініту, вульвовагініту, спричиненого *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, *Prevotella bivia*, а також бактеріального вагінозу, призначали піхвові супозиторії, до складу яких входили неоміцину сульфат 35 000 МЕ, поліміксину В сульфат 35 000 МЕ, ністатин 100 000 МЕ по 1 супозиторію на ніч протягом 12 діб. Пацієнткам із наявною кишковою (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (*E. coli*)), стафілококовою (*Staphylococcus epidermidis*) та стрептококовою (*Streptococcus viridans*) мікрофлорою в піхвових виділеннях призначали піхвові супозиторії, до складу яких входять тернідазол 200 мг, неоміцину сульфат 100 мг (65 000 МЕ), ністатин 100 000 МЕ, преднізолону натрію метасульфобензоат 4,7 мг по 1 піхвовій таблетці на ніч протягом 10 днів.

Контроль результатів лікування виконували через 6 міс. шляхом повторного кількісного дослідження на ВПЛ та рідинної цитології. Контроль біоценозу піхви здійснювали шляхом повторного бактеріологічного дослідження через 4 міс. після початку лікування.

Дослідження не становило ризику для пацієнток і виконувалося відповідно до науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій у забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (державний

реєстраційний номер 0124U001136). Усі жінки напередодні дослідження надали інформовану згоду. Статистичне оброблення результатів виконували з використанням критеріїв Фішера. Для порівняння середніх значень між більше ніж двома групами проводили дисперсійний аналіз (ANOVA). У випадках статистично значущих відмінностей застосовували post-hoc тест Тьюкі для множинних порівнянь. Обчислення отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок, залучених у дослідження, коливався від 18 до 25 років і становив у середньому $22,6 \pm 2,4$ року. Переважна більшість жінок – 189 (80,1%) – вважала себе соматично здоровими. Серед решти жінок із наявними соматичними захворюваннями в анамнезі у 47 випадках (19,9%; $p < 0,05$) визначалися захворювання травної (у 14 (29,8%)) та сечовидільної системи (у 26 (55,3%)), хвороби очей – у 7 випадках (14,9%).

Середній вік менархе становив $13,7 \pm 1,9$ року. Середній вік статевого дебюту – $15,1 \pm 1,2$ року. Переважна більшість обстежених розпочинали статеве життя у віці 16–18 років – 161 (68,2%; $p < 0,05$), у віці 14–16 років – 75 (31,8%). Достовірна більшість жінок мала двох статевих партнерів – 180 (76,3%; $p < 0,05$), трьох – 44 (18,5%), чотирьох – 12 (5,2%). Відповідно до критеріїв включення в дослідження, у всіх жінок в анамнезі відзначали наявність запальних захворювань органів малого таза, у тому числі й поєднаних (табл. 1).

Майже кожна п'ята обстежена мала в анамнезі оперативні втручання на придатках матки – 44 (18,6%), з приводу доброякісних новоутворень яєчників – 32 (72,7%; $p < 0,05$) та ендометріозу яєчників – 12 (27,3%).

Під час мікроскопічного дослідження піхвових виділень (табл. 2) встановлено, що підвищена кількість лейкоцитів у піхві визначалася у понад 2/3 обстежених жінок – у 156 (66,1%; $p < 0,05$), тоді як нормальний рівень лейкоцитів відзначено у 80 випадках (33,9%). У матеріалі з ділянки шийки матки підвищена кількість лейкоцитів виявлена майже в кожній пацієнтки – у 205 (86,9%; $p < 0,05$), нормальна кількість – у 31 випадку (13,1%). У зразках із сечівника підвищена кількість лейкоцитів відзначалася порівняно рідко – у 13 (5,5%) жінок, тоді як нормальні показники спостерігалися у 223 випадках (94,5%; $p < 0,05$).

У майже половини обстежених жінок відзначався виражений бактеріальний цитоліз – у 131 (55,5%) випадку, тоді як незначно виражений або відсутній цитоліз спостерігали у 105 (44,5%) жінок. Зміни клітин плоского епітелію, що не виключають вірусний вплив, виявлено у 152 (64,4%; $p < 0,05$) випадках, тоді як їх відсутність відзначено у 84 (35,6%) жінок. Елементи хронічного запалення у піхвових мазках виявлялися у 184 (77,9%; $p < 0,05$) випадках, тоді як їх не спостерігали у 52 (22,1%) жінок. У матеріалі з шийки матки елементи хронічного запалення виявляли майже у кожній обстежуваній – у 212 (89,8%; $p < 0,05$), тоді як їх відсутність зазначено лише у 24 (10,2%) випадках.

Таблиця 1

Структура запальних захворювань органів малого таза, абс. число (%)

Діагноз	Кількість випадків, n = 236
Гострий сальпінгоофорит	63 (26,7)
Гострий цервіцит	49 (20,7)
Вагініт	131 (55,5)
Бактеріальний вагіноз	156 (66,1)
Вульвіт	77 (32,6)
Абсцес бартолінової залози	16 (6,8)
Кіста бартолінової залози	9 (3,8)
Гострий уретрит	24 (10,2)

Таблиця 2

Результати мікроскопічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Показники	Кількість випадків, n = 236
Піхва	
Лейкоцити (понад 20 у полі зору)	156 (66,1)
Еритроцити	16 (6,7)
Клітини плоского епітелію	205 (86,7)
Бактеріальний цитоліз	131 (55,5)
Зміни епітелію, що не виключають вірусний вплив	152 (64,4)
Флора:	
палички	229 (97,0)
коки	110 (46,6)
диплококи	0 (0,0)
<i>Leptothrix vaginalis</i>	142 (60,2)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0 (0,0)
«Ключові клітини»	133 (56,4)
Елементи грибів роду <i>Candida</i>	114 (48,3)
Елементи хронічного запалення	184 (77,9)
Шийка матки	
Лейкоцити (понад 40 у полі зору)	205 (86,9)
Еритроцити	18 (7,6)
Клітини залозистого епітелію	86 (36,4)
Слиз	72 (30,5)
Елементи хронічного запалення	212 (89,8)
Сечівник	
Лейкоцити (понад 5 у полі зору)	13 (5,5)
Еритроцити	4 (1,7)
Клітини циліндричного епітелію	0 (0,0)
Слиз	4 (1,7)

У більшості жінок встановлювався III ступінь чистоти піхвового мазка з наявністю умовно-патогенної мікрофлори. Зокрема, *Leptothrix vaginalis* виявляли у 142 (60,2%; $p < 0,05$) обстежених, тоді як у 94 (39,8%) випадках цей мікроорганізм відсутній. «Ключові клітини» визначалися у 133 (56,4%; $p < 0,05$) жінок, тоді як у 103 (43,6%) вони не виявлялися. Елементи грибів роду

Таблиця 3

Результати мікробіологічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Види мікроорганізмів	Кількість випадків, n = 236
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103 (43,6)
<i>Streptococcus viridans</i>	42 (17,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	77 (32,6)
<i>E. coli</i>	56 (23,7)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	145 (61,4)
<i>Candida albicans</i>	133 (56,4)
<i>Prevotella bivia</i>	26 (11,0)
<i>Lactobacillus</i> spp.	63 (26,7)

Таблиця 4

Результати цитологічного висновку, абс. число (%)

Висновок	Кількість випадків, n = 227
NILM	83 (36,6)
ASC-US	77 (33,9)
LSIL	67 (29,5)

Примітки: NILM – Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (негативний результат щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності); ASC-US – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення); LSIL – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (внутрішньоепітеліальне ураження плоского епітелію низького ступеня).

Candida спостерігалися майже у половини обстежуваних – у 114 (48,3%) випадках, тоді як у 122 (51,7%) жінок вони не виявлені.

Під час мікробіологічного дослідження піхвових виділень (табл. 3) у всіх жінок визначалася наявність умовно-патогенної мікрофлори, кількість колонієутворювальних одиниць (КУО) якої перевищувала допустиму норму ($> 10^4$ КУО та $> 10^2$ КУО для *E. coli* та *Enterococcus faecalis*). Достатня концентрація *Lactobacillus* spp. визначалася у кожній четвертій обстежуваної – 63 випадки (26,7%).

Відповідно до отриманих результатів co-testing, у 9 (3,8%) жінок встановлено відсутність ВПЛ-носійства на тлі цитологічного висновку NILM, що стало підставою для виключення їх із дослідження (табл. 4). У решті жінок – 227 (96,2%) – встановлювали ВПЛ-носійство, що, згідно з дизайном дослідження, стало підставою для проведення кількісного ВПЛ-тестування.

Згідно з отриманими результатами кількісного ВПЛ-тестування (табл. 5), встановлено, що в достовірній більшості жінок групи I визначалося низьке вірусне навантаження – у 67 (80,7%; $p < 0,05$), помірне – у 16 випадках (19,3%), на тлі відсутності випадків високого. У достовірній більшості жінок груп II та III визначалося помірне вірусне навантаження – у 50 (64,9%) та 38 випадках (56,7%); $p > 0,05$. Кількість випадків високого вірусного навантаження виявилась недостовірно більшою серед жінок групи III – у 22 (32,8%) (група II – у 13 випадках (16,9%); $p > 0,05$).

Результати корекції біоценозу статевих шляхів оцінювали через 4 міс. від початку лікування (табл. 6) за допомогою повторного мікробіологічного дослідження. Відзначено достовірно кращі результати серед жінок підгруп А, яким до комплексу запропонованої місцевої протизапальної терапії, призначеної відповідно до типу виявленого збудника, додавали фітопрепарат на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійного екстракту коренів ехінацеї – 50 мг.

Кількість випадків надмірної концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів серед жінок підгрупи ІА становила: *Staphylococcus epidermidis* – 5 (14,3%; $p < 0,05$), у підгрупі ІБ – 14 (29,2%). Надмірний ріст *Streptococcus viridans* виявлено у 2 жінок (5,7%) підгрупи ІА та у 6 (12,5%) підгрупи ІБ. При цьому в обох підгрупах не спостерігалось зростання представників кишкової мікрофлори (*E. coli*), *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* та *Prevotella bivia*. Слід відзначити, що достатня концентрація *Lactobacillus* spp. визначалася у більшості жінок підгрупи ІА – у 31 (88,6%) випадку, тоді як у підгрупі ІБ – у 37 (77,1%; $p > 0,05$).

Серед жінок підгрупи ІІА відзначено відсутність відмінностей порівняно з жінками підгрупи ІА. Проте встановлено поодинокі випадки виявлення *Enterococcus faecalis* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 10 (24,4%), до лікування – 77 (32,6%), $p < 0,05$); *E. coli* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 6 (14,6%), до лікування – 56 (23,7%), $p < 0,05$); *Gardnerella vaginalis* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 11 (26,8%), до лікування – 145 (61,4%), $p < 0,05$); *Candida albicans* – 4 (11,1%) (підгрупа ІІБ – 12 (29,3%), до лікування – 133 (56,4%), $p < 0,05$), кількість яких була меншою порівняно з підгрупою ІІБ і з початковими результатами до лікування.

Оцінюючи результати жінок підгрупи ІІІА, встановлено достовірні покращення результатів повторного бактеріологічного дослідження порівняно з жінками підгрупи ІІБ і початковими результатами. У підгрупі ІІІА виявлено *Enterococcus faecalis* – 4 (12,1%) (підгрупа ІІА – 2 (5,6%)) та *Candida albicans* – 6 (18,2%) (підгрупа ІІА – 4 (11,1%)) і відзначено недостовірно більшу кількість випадків із діагностично значущими титрами збудників.

Таблиця 5

Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%)

Вірусне навантаження, log 10 копій/клітин	Група I, n = 83	Група II, n = 77	Група III, n = 67
< 3	67 (80,7)	14 (18,2)	7 (10,4)
3–5	16 (19,3)	50 (64,9)	38 (56,7)
> 5	0 (0,0)	13 (16,9)	22 (32,8)

Таблиця 6

Результати повторного мікробіологічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Види мікроорганізмів	До лікування, n = 236	Група I		Група II		Група III	
		Після лікування		Після лікування		Після лікування	
		Підгрупа IA, n = 35	Підгрупа IB, n = 48	Підгрупа IIA, n = 36	Підгрупа IIB, n = 41	Підгрупа IIIA, n = 33	Підгрупа IIIB, n = 34
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103 (43,6)	5 (14,3)* ^Δ	14 (29,2) ^Δ	6 (16,7)* ^Δ	14 (34,1)	5 (15,2) ^{□Δ}	13 (38,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	42 (17,8)	2 (5,7)	6 (12,5)	2 (5,6)	6 (14,6)	2 (6,1)	5 (14,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	77 (32,6)	0 (0,0)	6 (12,5) ^Δ	2 (5,6)* ^Δ	10 (24,4)	4 (12,1) ^{□Δ}	10 (29,4)
<i>E. coli</i>	56 (23,7)	0 (0,0)	4 (8,3) ^Δ	2 (5,6) ^Δ	6 (14,6)	3 (9,1) ^Δ	6 (17,6)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	145 (61,4)	0 (0,0)	9 (18,8) ^Δ	2 (5,6)* ^Δ	11 (26,8) ^Δ	3 (9,1) ^Δ	14 (41,2) ^Δ
<i>Candida albicans</i>	133 (56,4)	0 (0,0)	9 (18,8) ^Δ	4 (11,1)* ^Δ	12 (29,3) ^Δ	6 (18,2) ^Δ	12 (35,3) ^Δ
<i>Prevotella bivia</i>	26 (11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (6,1)	3 (8,8)
<i>Lactobacillus spp.</i>	63 (26,7)	31 (88,6) ^Δ	37 (77,1) ^Δ	28 (77,8) ^Δ	26 (63,4) ^Δ	24 (72,7) ^Δ	21 (61,8) ^Δ

Примітки: * – достовірні відмінності між підгрупами IA і IB; * – достовірні відмінності між підгрупами IIA та IIB; □ – достовірні відмінності між підгрупами IIIA і IIIB; Δ – достовірні відмінності між підгрупами та до лікування.

Таблиця 7

Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%) та рідинної цитології, абс. число (%) у динаміці лікування

Показники	Група I			Група II			Група III		
	До лікування, n = 83	Після лікування		До лікування, n = 77	Після лікування		До лікування, n = 67	Після лікування	
		Підгрупа IA, n = 35	Підгрупа IB, n = 48		Підгрупа IIA, n = 36	Підгрупа IIB, n = 41		Підгрупа IIIA, n = 33	Підгрупа IIIB, n = 34
Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%)									
0	0 (0,0)	15 (42,6)*	6 (12,5)	0 (0,0)	8 (22,2)·	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (9,1)	0 (0,0)
< 3	67 (80,7)	16 (35,7)*Δ	25 (50,1)Δ	14 (18,2)	12 (33,3)Δ	10 (24,4)	7 (10,4)	17 (51,5)□Δ	8 (23,5)Δ
3–5	16 (19,3)	4 (11,4)	14 (29,2)	50 (64,9)	14 (33,9)Δ	19 (46,3)Δ	38 (56,7)	11 (33,3)□Δ	19 (55,9)
> 5	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,3)	13 (16,9)	2 (5,6)·	9 (21,9)	22 (32,8)	2 (6,1)□Δ	7 (20,6)
Результати рідинної цитології, абс. число (%) у динаміці лікування									
NILM	83 (100,0)	35 (100,0)	43 (89,6)	0 (0,0)	32 (88,9)·	11 (26,8)	0 (0,0)	25 (75,8)□	6 (17,6)
ASC-US	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	77 (100,0)	4 (11,1)·Δ	24 (58,6)Δ	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (29,5)
LSIL	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (14,6)	67 (100,0)	8 (24,2)□Δ	18 (52,9)Δ

Примітки: * – достовірні відмінності між підгрупами IA і IB; * – достовірні відмінності між підгрупами IIA та IIB; □ – достовірні відмінності між підгрупами IIIA і IIIB; Δ – достовірні відмінності між підгрупами та до лікування; NILM – Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (негативний результат щодо внутрішньоєпітеліальних уражень або злоякісності); ASC-US – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення); LSIL – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (внутрішньоєпітеліальне ураження плоского епітелію низького ступеня).

Відповідно до результатів повторного кількісного ВПЛ-тестування (табл. 7), проведеного через 6 міс. від початку лікування, серед жінок підгрупи IA встановлено зменшення кількості випадків помірного вірусного навантаження – 4 (11,4%) (підгрупа IB – 14 (29,2%), до лікування – 16 (19,3%)) на тлі відсутності випадків високого вірусного навантаження (підгрупа IB – 3 (6,3%)) та достовірно більшої кількості жінок із відсутністю вірусного навантаження – 15 (42,6%) (підгрупа IB – 6 (12,5%)).

Серед жінок підгрупи IIA зафіксовано достовірне зменшення випадків помірного вірусного навантаження – 14 (33,9%) порівняно з початковими результатами – 50 (64,9%), а також недостовірне зменшення порівняно з підгрупою IIB – 19 (46,3%). На цьому тлі

відзначено достовірне збільшення кількості випадків низького вірусного навантаження у підгрупі IIA – 12 (33,3%; $p < 0,05$) (до лікування – 50 (64,9%)) та недостовірне підвищення цього показника у підгрупі IIB – 10 (24,4%; $p > 0,05$) (до лікування – 50 (64,9%)). Крім того, у підгрупі IIA виявлено достовірно більшу частку жінок без вірусного навантаження – 8 (22,2%; $p < 0,05$) порівняно з підгрупою IIB – 3 (7,3%). На особливу увагу заслуговували жінки групи III із встановленим первинним цитологічним висновком LSIL. Серед жінок підгрупи IIIA, які впродовж 6 міс. отримували фітопрепарат на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійного екстракту коренів ехінацеї – 50 мг, відзначено достовірне зменшення кількості ви-

падків високого – 2 (6,1%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 7 (20,6%), до лікування – 22 (28,6%)) та помірного – 11 (33,3%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 19 (55,9%), до лікування – 48 (62,3%)) вірусного навантаження на тлі достовірного збільшення кількості випадків низького – 17 (51,5%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 8 (23,5%), до лікування – 7 (9,1%)) та окремих випадків відсутності вірусного навантаження.

Позитивний ефект від запропонованого фітопрепарату серед жінок підгрупи ІА підтверджувався відсутністю цитологічного переходу (NILM – 35 (100,0%), підгрупа ІБ – 43 (89,6%)). У підгрупах ІІА та ІІІА зафіксовано достовірно більшу кількість цитологічних результатів типу NILM при повторному визначенні та відсутність випадків патологічних змін (підгрупа ІІА – 0 (0,0%), підгрупа ІІБ – 6 (14,6%)), а також достовірно меншу кількість повторно підтверджених цитологічних результатів типу LSIL (підгрупа ІІІА – 8 (24,2%); $p < 0,05$, підгрупа ПІБ – 18 (52,9%)) (див. табл. 7).

Крім того, позитивний ефект від запропонованого фітопрепарату, до складу якого входять олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного – 350 мг та олійний екстракт коренів ехінацеї – 50 мг у жінок підгруп А, на нашу думку, реалізовувався за рахунок вираженої протівірусної, імуномодулювальної, антиоксидантної, бактеріостатичної та протизапальної дії вдало поєднаних компонентів препарату. Щучка дерниста, що міститься в препараті, чинить виражену протівірусну дію завдяки комплексу флавоноїдів, що блокують розмноження вірусів, включно з ВПЛ, шляхом інгібування вірусних ферментів. Комплексна імуномодулювальна дія реалізується шляхом впливу усіх компонентів препарату, що посилюють активність клітин імунної системи, як-от макрофагів та лімфоцитів. Це сприяє зниженню інфікованих клітин, збільшенню кількості інтерферону, а також активації Т-клітин імунного комплексу, що пояснює зменшення вірусного навантаження та відсутність цитологічного переходу в жінок, які отримували фітопрепарат [28, 29].

Вираженість бактеріостатичної та протизапальної дії всіх компонентів препарату створює сприятливі умови для ефективнішої корекції піхвового біоценозу через зменшення росту умовно-патогенної та бактеріальної мікрофлори шляхом зниження продукції цитокінів і, як наслідок, зменшення запалення та набряку

тканини й стимуляції процесів регенерації епітелію піхви. Завдяки вираженому антиоксидантному ефекту ехінацеї пурпурової та щучки дернистої реалізується потужний захист клітин слизової оболонки, що пояснює кращі результати повторного бактеріологічного дослідження у жінок підгруп А [28, 29].

ВИСНОВКИ

Включення фітопрепарату, до складу якого входить олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного (350 мг) і олійний екстракт коренів ехінацеї (50 мг), до комплексного лікування жінок молодого віку з папіломо-асоційованим ураженням шийки матки сприяє зниженню вірусного навантаження. Зокрема, у підгрупі ІА частка жінок із низьким вірусним навантаженням становила 16 (35,7%) (підгрупа ІБ – 25 (50,1%), до лікування – 67 (80,7%); $p < 0,05$), а відсутність вірусного навантаження відзначено у 15 (42,6%) (підгрупа ІБ – 6 (12,5%); $p < 0,05$). У підгрупі ІІА кількість випадків помірного вірусного навантаження зменшилася до 14 (33,9%) (підгрупа ІІБ – 19 (46,3%), до лікування – 50 (64,9%); $p < 0,05$), тоді як відсутність вірусного навантаження зафіксовано у 8 (22,2%) (підгрупа ІІБ – 3 (7,3%)). У підгрупі ІІІА рівень помірного вірусного навантаження становив 11 (33,3%) (підгрупа ПІБ – 19 (55,9%), до лікування – 48 (62,3%); $p < 0,05$), високого – 2 (6,1%) (підгрупа ПІБ – 7 (20,6%), до лікування – 22 (28,6%); $p < 0,05$). Крім того, спостерігався перехід до нижчих рівнів вірусного навантаження: у підгрупі ІІА низьке – 12 (33,3%) (до лікування – 14 (18,2%); $p < 0,05$), у підгрупі ІІІА – 17 (51,5%) (підгрупа ПІБ – 8 (23,5%), до лікування – 7 (9,1%); $p < 0,05$). Отримані дані відображають достовірно кращі результати цитологічного дослідження в жінок підгруп, які отримували фітопрепарат. Одночасне призначення фітопрепарату з місцевою протизапальною терапією, спрямованою на корекцію піхвового біоценозу, є ефективним для зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори в діагностично значущій концентрації.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження є завершеним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Бенюк Світлана Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Корнієць Нелля Григорівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Назарова Надія Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0005-3420-2414

Олешко Віктор Федорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 043-16-50.
E-mail: docok@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Women's Health Center of the Clinical Hospital "Feofaniya" of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Beniuk Svitlana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Korniets Nellia G. – SE "Lugansk State Medical University", Rivne

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Nazarova Nadiia S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0005-3420-2414

Oleshko Viktor F. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 043-16-50. E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

ПОСИЛАННЯ

1. Ting J, Rositch AF, Taylor SM, Rahangdale L, Soeters HM, Sun X, et al. Worldwide incidence of cervical lesions: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2015;143(2):225-41. doi: 10.1017/S0950268814001356.
2. Adcock R, Kang H, Castle PE, Kinney W, Emeny RT, Wiggins C, et al. Population-based incidence of cervical intraepithelial neoplasia across 14 years of HPV vaccination. *JAMA Oncol.* 2024;10(9):1287-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.2673.
3. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
4. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours: Female genital tumours [Internet]. In: WHO Classification of tumours editorial board, editors. 5th Edition. Geneva: WHO; IARC; 2020. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-4-female-genital-tumours/>.
5. Sabale U, Reuschenbach M, Takyar J, Dhawan A, Hall A, Vittal D, et al. Epidemiological, economic and humanistic burden of cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2024;25:100360. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100360.
6. Polman NJ, Ebisch RMF, Heide-man DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):229-38. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0.
7. Bruno MT, Panella MM, Valenti G, Ruggeri Z, Sgalambro F, Reina S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) in Women younger than 30 years was significantly associated with HPV16/18 genotypes. *Cancers (Basel).* 2024;16(11):2043. doi: 10.3390/cancers16112043.
8. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Siebers AG, Bentley JR. Post-colposcopy management and progression predictors of biopsy-proven CIN1 in women under 25 years. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(3):292-9. doi: 10.1016/j.jogc.2018.06.021.
9. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, Int'Hout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000604.
10. Baasland I, Bjørge T, Engester B, Trøpé A, Opdahl S. Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and long-term risk of progression and treatment. *PLoS One.* 2025;20(4):e0320739. doi: 10.1371/journal.pone.0320739.
11. Chen R, Zhang R, Zhang M, Liu S, Xie M, Yang Z, et al. CIN grades possessing different HPV RNA location patterns and RNAscope is helpful tool for distinguishing squamous intraepithelial lesions in difficult cervical cases. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):23. doi: 10.1186/s13000-023-01308-w.
12. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
13. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: Transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(2):287-96. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0791.
14. Paz-Zulueta M, Álvarez-Paredes L, Rodríguez Díaz JC, Parás-Bravo P, Andradá Becerra ME, Rodríguez Ingelmo JM, et al. Prevalence of high-risk HPV genotypes, categorised by their quadrivalent and nine-valent HPV vaccination coverage, and the genotype association with high-grade lesions. *BMC Cancer.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12885-018-4033-2.
15. Wittenborn J, Kupec T, Iborra S, Najjari L, Kennes LN, Stickeler E. CIN2 + detection in high-risk HPV patients with no or minor cervical cytologic abnormalities: a clinical approach validated by machine learning. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(3):881-90. doi: 10.1007/s00404-023-06953-6.
16. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med.* 2023;21(1):274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w.
17. Zhang R, Xu W, Yang S, Hu D, Bai L, Xiang R, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection, associated risk factors, and relationship with cervical precancerous lesions in perimenopausal and older women in an area with high cervical cancer incidence in China. *Cureus.* 2024;16(4):e58081. doi: 10.7759/cureus.58081.
18. Loopik DL, Int'Hout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bekkers RLM, Siebers AG. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: A population-based study. *Eur J Cancer.* 2020;124:102-09. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
19. Ferrera L, Rogua H, El Mansouri N, Kassidi F, Aksim M, El Farouqi A, et al. The association of Chlamydia trachomatis and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in south of Morocco. *Microb Pathog.* 2023;175:105971. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105971.
20. Trotter H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1274-80. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0129.
21. Utami TW, Nuranna L, Purwoto G, Putra AD, Oktalia A, Sulastri N, et al. Exploring the correlation of early sexual debut on cervical HPV infection in LMICs: Insights through the lens of sustainable development goals. *International J Gynecol Cancer.* 2025;35(2):1101301.
22. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Elzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628.
23. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):111-30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001708.
24. Kann H, Hortlund M, Eklund C, Dillner J, Faust H. Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: Population-based nested case-control study. *Int J Cancer.* 2020;146(9):2539-46. doi: 10.1002/ijc.32848.
25. Falcão M, Castañón A, Nllela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: A register-based observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2084-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
26. Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):394-402. doi: 10.1136/ijgc-2022-003703.
27. Wang L, Sun B, Xu J, Cao D, Chen Y, Xu Y, et al. Emerging trends and hotspots in cervical intraepithelial neoplasia research from 2013 to 2023: A bibliometric analysis. *Heliyon.* 2024;10(11):e32114. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32114.
28. Chystyk T. An improved formula for etiopathogenetic support of women with urogenital viral diseases. *News Med Pharm.* 2023;782(1):4-5.
29. Beniuk V, Ginzburg V, Goncharenko V, Nykoniuk T, Laskava T, Usevych I, et al. Pharmacological correction of immunological disorders in perimenopausal women with recurrent epithelial cervical dysplasia associated with human papillomavirus infection. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):68-76. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306410.

Стаття надійшла до редакції 25.09.2025. – Дата першого рішення 01.10.2025. – Стаття подана до друку 14.11.2025